

## Composition used for detaching abnormal keratin material e.g. warts or fungally damage nails, comprises mixture of urea, film former and water or aqueous alcohol

**Publication number:** JP2004532268 (T)

**Publication date:** 2004-10-21

**Inventor(s):**

**Applicant(s):**

**Classification:**






- international: **A61K47/10; A61K8/00; A61K8/34; A61K8/36; A61K8/365; A61K8/40; A61K8/73; A61K31/17; A61K47/12; A61K47/32; A61K47/34; A61K47/38; A61P17/12; A61Q3/02; A61Q9/04; A61K47/10; A61K8/00; A61K8/30; A61K8/72; A61K31/17; A61K47/12; A61K47/32; A61K47/34; A61K47/38; A61P17/00; A61Q3/02; A61Q9/04; (IPC1-7): A61K31/17; A61K7/155; A61K47/10; A61K47/12; A61K47/32; A61K47/34; A61K47/38; A61P17/12**

- European: **A61K8/42; A61K8/81R2; A61K31/17; A61Q3/00; A61Q19/00**

**Application number:** JP20030501422T 20020517

**Priority number(s):** DE20011026501 20010530; WO2002EP05469 20020517

**Also published as:**

 DE10126501 (A1)  
 US2002197291 (A1)  
 PT1395231 (E)  
 MXPA03009984 (A)  
 ES2242027 (T3)

more >>

Abstract not available for JP 2004532268 (T)

Abstract of corresponding document: **DE 10126501 (A1)**

Composition (I) comprises: (A) urea, in an amount of 40-70 wt. % based on the non-volatile components of (I); (B) a hydrophilic film-former, and (C) water or a water-alcohol mixture.

Independent claims are also included for the following: (i) the use of a preparation (I') for the production of a medicament for treating or detaching abnormal keratin material, where (I') is as defined for (I) but with urea content of 30-90 wt.% (based on non-volatiles); and (ii) the use of a solution (I'') for the production of a medicament for detaching abnormal keratin material, where (I'') is an aqueous solution containing 15-35 (preferably 25-33) wt.% (A) and 15-35 (preferably 17-25) wt.% (B), each based on the overall solution.

---

Data supplied from the **esp@cenet** database — Worldwide

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-532268

(P2004-532268A)

(43) 公表日 平成16年10月21日(2004. 10. 21)

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/17	A 6 1 K 31/17	4 C 0 7 6
A 6 1 K 7/155	A 6 1 K 7/155	4 C 0 8 3
A 6 1 K 47/10	A 6 1 K 47/10	4 C 2 0 6
A 6 1 K 47/12	A 6 1 K 47/12	
A 6 1 K 47/32	A 6 1 K 47/32	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 31 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2003-501422 (P2003-501422)	(71) 出願人	397056695
(86) (22) 出願日	平成14年5月17日 (2002. 5. 17)		アベンティス・ファーマ・ドイツユラント
(85) 翻訳文提出日	平成15年11月28日 (2003. 11. 28)		・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンク
(86) 国際出願番号	PCT/EP2002/005469		テル・ハフツング
(87) 国際公開番号	W02002/098380		ドイツ連邦共和国デー65929フラン
(87) 国際公開日	平成14年12月12日 (2002. 12. 12)		クフルト・アム・マイン. プリュニングシ
(31) 優先権主張番号	101 26 501.8		ユトラーセ50
(32) 優先日	平成13年5月30日 (2001. 5. 30)	(74) 代理人	100091731
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)		弁理士 高木 千嘉
		(74) 代理人	100080355
			弁理士 西村 公佑
		(74) 代理人	100127926
			弁理士 結田 純次
		(74) 代理人	100105290
			弁理士 三輪 昭次
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 異常な角質性物質を除去するための製剤

## (57) 【要約】

尿素、親水性フィルム形成剤、水および／または水／アルコール－水混合物からなる製剤は異常なケラチン性物質の除去に適している。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

- a) 製剤の非揮発性構成成分に基づいて 40 重量%～70 重量%の量の尿素、  
b) 親水性フィルム形成剤、および  
c) 水またはアルコール-水混合物  
を含有する製剤。

## 【請求項 2】

各場合において製剤の非揮発性構成成分に基づいて、尿素 41 重量%～69 重量%および／または親水性のフィルム形成剤 29 重量%～59 重量%を存在させる請求項 1 記載の製剤。  
10

## 【請求項 3】

各場合において製剤の非揮発性構成成分に基づいて、尿素 45 重量%～65 重量%、好ましくは 46 重量%～63 重量%を存在させる請求項 2 記載の製剤。

## 【請求項 4】

各場合において製剤の非揮発性構成成分に基づいて、尿素 55 重量%～63 重量%を存在させる請求項 3 記載の製剤。

## 【請求項 5】

使用される親水性フィルム形成剤は、アクリル酸／メタクリル酸エステルコポリマー、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、酢酸ビニル／ビニルピロリドンコポリマー、酢酸ビニル／クロトン酸コポリマー、メチルビニルエーテル／マレイン酸コポリマー、ポリエステル、ポリエステルアミド、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースまたはそれらの混合物からなる群の化合物である請求項 1～4 のいずれかに記載の製剤。  
20

## 【請求項 6】

親水性フィルム形成剤としてポリビニルピロリドンが用いられる請求項 5 記載の製剤。

## 【請求項 7】

水-アルコール性溶液におけるアルコールには、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、ペンタノールおよびヘキサノールまたはそれらの混合物からなる群のアルコールが用いられる請求項 1～6 のいずれかに記載の製剤。

## 【請求項 8】

アルコールとして、エタノール、n-プロパノールまたはイソプロパノールが使用される請求項 7 記載の製剤。  
30

## 【請求項 9】

水に対するアルコールの比は 9 : 1～1 : 9、好ましくは 3 部の水に対して 2 部のアルコールを存在させる請求項 1～8 のいずれかに記載の製剤。

## 【請求項 10】

乳酸は、全製剤の重量に基づいて 0.5 重量%～5 重量%の量を使用される請求項 1～9 のいずれかに記載の製剤。

## 【請求項 11】

異常なケラチン性物質の除去のための、請求項 1～10 のいずれかに記載の製剤の使用。  
40

## 【請求項 12】

疣贅、仮骨、硬化した皮膚、または真菌の攻撃もしくは乾癬疾患により変化した足指および手指からなる群の異常なケラチン性物質を除去するための請求項 11 記載の使用。

## 【請求項 13】

- a) 製剤の非揮発性構成成分に基づいて 30 重量%～90 重量%の量の尿素、  
b) 親水性フィルム形成剤、および  
c) 水またはアルコール-水混合物

からなる製剤の、異常なケラチン性物質の処置または除去のための医薬の製造における使用。

## 【請求項 14】

各場合において製剤の非揮発性構成成分に基づいて、尿素は35重量%～85重量%の量、および／または親水性フィルム形成剤は15重量%～65重量%の量で存在させる請求項13記載の使用。

【請求項15】

各場合において製剤の非揮発性構成成分に基づいて、尿素は39重量%～83重量%、好ましくは46重量%～63重量%の量で存在させる請求項14記載の使用。

【請求項16】

各場合において製剤の非揮発性構成成分に基づいて、尿素は55重量%～63重量%の量で存在させる請求項15記載の使用。

【請求項17】

各場合において製剤の全重量に基づいて、尿素は25重量%～35重量%、および親水性フィルム形成剤は15重量%～20重量%の量で存在させる請求項13記載の使用。

【請求項18】

疣贅、仮骨、硬化した皮膚、または真菌の攻撃もしくは乾癬疾患により変化した足指および手指の爪からなる群の異常なケラチン性物質を除去するための請求項13～17記載の使用。

【請求項19】

各場合において全溶液の重量に基づいて、15%～35%、好ましくは25%～33%の量の尿素および約15%～約35%、好ましくは17%～25%の親水性フィルム形成剤を含む水性溶液の、異常なケラチン性物質除去用医薬を製造するための使用。

【請求項20】

異常に脆くなった足指または手指爪の加湿のための、請求項1～10のいずれかに記載の製剤の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、尿素、親水性フィルム形成剤および水またはアルコール／水混合物からなる製剤、ならびに、たとえば爪真菌症、爪の乾癬または疣贅に観察されるような異常な角質性物質を除去するためのその使用に関する。異常な角質性物質については、それ自体、皮膚または爪の異常に変化した層構造を示す角質増殖症とは組織学的に識別される。さらに本発明によれば、たとえば、脆い爪の生理学的障壁機能を水和により再生することができる。

【背景技術】

【0002】

尿素は、これまで何十年も皮膚科学的医療に使用されてきた。クリームまたはローションが知られている。尿素は角質層および爪のケラチンの構造および性質を変化させる。それは、担体に依存して、角質層では吸湿作用を有し、また表皮では抗増殖作用を示す。尿素はジスルフィド結合および水素結合を切断する。これにより、死滅した角質化物質は結合を解かれて機械的に離脱させることができる。

【0003】

変化した爪、とくに真菌に感染した爪の脱離または溶解のために、ドイツには20%の尿素を含有するクリーム（Onychomal—登録商標）、および40%の尿素のほかに抗真菌性のBifonazol（登録商標）1%を含む軟膏が、絞り出すための補助材の撥水性のプラスターおよびネイルスクレーパーと一緒に包装され、ネイルセット（Mycospor—登録商標）として市販されている。これらの製剤は、10年以上にわたって市販されてきた（Bang DS, Lee YD, Whang KK, Lee SN: Therapeutic trial of ointment base including urea and a antifungal agent as the treatment of onychomycosis. Ann Dermatol 1991; 3: 32-6; Hay RJ, Roberts DT, Doherty VR, Richardson MD, Midgley G. The topical treatment of onychomycosis using a new combined urea/imidazole preparation. Clin Exper Dermatol 1988; 13: 164-167）。

## 【0004】

さらに、疎水性フィルム形成剤、抗真菌剤および尿素を含む、爪真菌症剤の処置に使用されるネイルバニッシュも知られている（米国特許5,346,692）。

## 【0005】

既知のクリーム製剤の使用に際しての欠点は頻繁に認められる周囲皮膚の軟浸および炎症性変化である。さらに半固体の製剤では、拭き取られるのを防止するために患部上への包帯の使用、およびたとえば亜鉛軟膏で覆って周囲組織の保護が必要になる。既知の処置法は、たとえば煩わしく、また不恰好にみえる足指および手指上に施されたプラスターのために、および毎日必要な処置手段のために、または、美観上および時間的な理由から患者によりやり逃げられないことが多いので、この処置方法に対しては決定的な成功は否定された。従来慣用される方法に必要な時間は比較的長く、たとえば、処置しなければならない爪が3～5本より多くなると、受け入れることが限られてしまい、コンプライアンスは急速に消失する。

10

## 【0006】

疣贅の場合のように、皮膚の硬化した領域を脱離させるためには、サリチル酸製剤が、半固体の製剤、たとえばサリチル石油ジェリー（約20%～60%）またはプラスター（Guttaplast—登録商標）の形態で慣用される。この場合も、半固体製剤の欠点が当てはまる。

## 【発明の開示】

## 【発明が解決しようとする課題】

20

## 【0007】

本発明は、親水性フィルム形成剤、尿素、水および／またはアルコール／水混合物からなる製剤を提供することにより上述の欠点を改良することを目的とする。

## 【課題を解決するための手段】

## 【0008】

本発明による製剤は、親水性フィルム形成剤および尿素を、水性または水—アルコール性溶液中に溶解または所望により懸濁させた液である。溶液が有利である。異常なケラチン性物質たとえば疣贅または手指の爪に適用されると、その製剤は速やかに拭き取られたり擦り取られたりするのに抵抗する接着性のフィルムを形成し、それから尿素が異常なケラチン層に浸透して、その除去を助ける。プラスターによる付加的なカバー、標的部位周囲の皮膚領域のための特別な保護フィルムの適用および毎日の入浴は必要ではない。本発明による製剤では、目障りな変化もしくは局所的生物学的利用性の悪化の可能性を来す、処置すべきケラチン性物質上での望ましくない、尿素の局所的な沈降反応の発生が防止される。すなわち、本発明の製剤では本発明の組成およびその医薬的性質によりケラチン性物質上への尿素の均一な分布が可能になる。したがって本発明は、従来技術における既知の製品とは異なり、たとえば標的臓器または標的部位への集中した適用による薬剤標的化の著しい改良とともに、隣接組織へのリスクの低下、および本発明の製剤の適用に際しての使用に対する優しさ（取り扱い易さ）を提供する。

30

## 【0009】

本発明の製剤は、したがって、

40

- a) 製剤の非揮発性構成成分に基づいて40～70重量%の量の尿素、
  - b) 親水性フィルム形成剤、および
  - c) 水またはアルコール—水混合物
- を含む処方を提供する。

## 【0010】

本発明の製剤にはさらに、製剤の非揮発性構成成分に基づく尿素量が、上述の範囲を越えるかまたはそれ以下に低下することのない限り、他の揮発性および非揮発性構成成分を含有させることができる。

## 【0011】

尿素の量は、各場合において、本発明による製剤の非揮発性構成成分に基づいて、好まし

50

くは41重量%～69重量%、とくに45重量%～65重量%であり、とくに好ましくは46重量%～63重量%、さらに好ましくは55重量%～63重量%である。

#### 【0012】

使用可能な親水性フィルム形成剤は、たとえばアクリル酸／メタクリル酸エステルコポリマー、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、酢酸ビニル／ビニルピロリドンコポリマー、酢酸ビニル／クロトン酸コポリマー、メチルビニルエーテル／マレイン酸コポリマー、ポリエステル、ポリエステルアミド、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースまたは上述のフィルム形成剤の混合物である。ポリビニルピロリドンがとくに適当である。

10

#### 【0013】

親水性フィルム形成剤は、非揮発性構成成分に基づいて30重量%～60重量%の量を使用される。親水性フィルム形成剤の量は尿素の量に依存し、尿素およびさらに存在する任意の非揮発性賦形剤の量に依存して100%にされる。

#### 【0014】

水性アルコール溶液においてアルコールは、たとえば( $C_1 \sim C_6$ )-アルコール、たとえばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール(2-プロパノール)、ブタノール、ペンタノール、ヘキサノールまたはそれらの混合物が使用される。好ましくは、エタノール、 $n$ -プロパノールまたは2-プロパノールが使用される。水性アルコール溶液における水に対するアルコールの比は9:1～1:9であり、3部の水に対して2部のアルコールが好ましい。

20

#### 【0015】

適当な賦形剤としては、さらに、可塑剤たとえばグリセロールトリアセテートまたは1,2-プロピレングリコール、および製剤のpHを調整するための物質たとえば乳酸またはクエン酸がある。好ましくは、乳酸は全製剤の重量に基づいて、0.5重量%～5重量%使用される。

#### 【0016】

本発明の製剤にはさらに、化粧料に慣用される添加物、たとえばフタレート、グリセリルトリアセテートまたはカンファーに基づく可塑剤、着色剤または着色色素、真珠光沢剤、スルホンアミド樹脂、沈降遅延剤、シリケート、賦香物質、湿潤剤たとえばナトリウムドデシルスルホスクシネート、ラノリン誘導体、遮光剤たとえば2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン、または抗細菌活性を有する物質を含有させることができる。たとえば、着色または染色ネイルバーニッシュは、本発明による製剤が患者の美意識に合わせて調製可能であり、一方では既存の爪の変化が第三者に直接見えないという利点がある。

30

#### 【0017】

本発明の製剤は尿素および親水性フィルム形成剤を水／アルコール中に導入し、ついで混合することによって調製される。好ましくは、水-アルコール溶液はその中に、全溶液の重量に基づき、15%～30%量の尿素が溶解した型で存在するように調製される。親水性フィルム形成剤の量は各場合、したがって、全溶液の重量に基づき約15%～35%である。親水性フィルム形成剤の量は尿素の量に依存し、尿素およびさらに存在する任意の非揮発性賦形剤の量に依存して、各場合100%に調製される。水または水-アルコール混合物の比率は、各場合、全溶液の重量に基づいて30%～60%、好ましくは35%～55%である。

40

#### 【0018】

本発明の製剤は、好ましくは溶液として、処置すべきケラチン性物質に適用される。それは急速に乾燥し、急速に接着性のフィルムを形成し、これは拭き取られたり擦り取られたりするのに対して抵抗性を示す。溶液はたとえば刷毛で適用される。

#### 【0019】

本発明はさらに、本発明の製剤の、異常なケラチン性物質の除去のための使用に関する。

#### 【0020】

50

「異常なケラチン性物質」の語は、ヒトおよび動物における異常なケラチン性物質たとえば疣贅、仮骨、硬化した皮膚、または真菌の攻撃もしくは乾癬疾患により変化した足指および手指の爪を意味するものとして理解される。異常なケラチン性物質については、異常に修飾された皮膚または爪の層構造に認められる角質増殖症とは組織学的に識別することができる。

【0021】

本発明はまた、

a) 製剤の非揮発性構成成分に基づいて30重量%～90重量%の量の尿素、

b) 親水性フィルム形成剤、および

c) 水またはアルコール-水混合物

を含む製剤の、異常なケラチン性物質の処置および除去のための医薬の製造における使用に関する。

【0022】

尿素の量は各場合とも、本発明による使用に係る非揮発性構成成分に基づき、好ましくは35～85重量%、とくに39重量%～83重量%であり、とくに好ましくは46重量%～63重量%、さらに好ましくは55重量%～63重量%である。

【0023】

親水性フィルム形成剤は、非揮発性構成成分に基づいて10重量%～70重量%の量を使用される。親水性フィルム形成剤の量は尿素の量に依存し、尿素およびさらに存在する任意の非揮発性賦形剤の量に依存して100%にされる。約25～35%の尿素と15～20%の親水性フィルム形成剤の混合物は、それらがより高いまたはより低い親水性フィルム形成剤含量を有する処方と比べて乾燥時間が短いので、有利である。

【0024】

本発明の使用においては、本発明の製剤の場合と同一のアルコールを使用することができる。水および/またはアルコールの量は本発明の場合と類似している。使用することができる親水性フィルム形成剤は、本発明の製剤について上述したフィルム形成剤に相当する。さらに、本発明の使用においても、本発明の製剤の場合と同じ賦形剤または添加物を採用することができる。

【0025】

本発明はまた、全溶液の重量に基づいて、15%～35%、好ましくは25%～33%の量の尿素、および各場合、全溶液の重量に基づいて約15%～約35%、好ましくは17%～25%の親水性フィルム形成剤からなる水性溶液の、異常なケラチン性物質の処置用医薬を製造するための使用に関する。

【0026】

異常なケラチン性物質は本発明の製剤を適用し、乾燥製剤を適宜、長時間作用させて除去するかまたはケラチン性物質を処置し、ついで異常なケラチン性物質を機械的に除去する。

【0027】

本発明はさらに、本発明による製剤の、脆い足指または手指爪の加湿のための使用に関する。

【0028】

本発明をついで以下の実施例によりさらに詳細に説明するが、これらは本発明を限定するものではない。とくに他の指示がない限り、量的データは重量に基づくものである。

【実施例1】

【0029】

本発明の製剤は以下の組成を有する。

尿素	30%
ポリビニルピロリドン（分子量約11 500）	20%
鉱物質除去水	50%

【実施例2】

## 【0030】

本発明の製剤は以下の組成を有する。

尿素	30%
ポリビニルピロリドン（分子量約11 500）	20%
エタノール	20%
鉍物質除去水	30%

## 【実施例3】

## 【0031】

本発明の製剤は以下の組成を有する。

尿素	30%	10
ポリビニルピロリドン（分子量約11 500）	20%	
プロパン-2-オール	20%	
乳酸	1%	
鉍物質除去水	29%	

## 【実施例4】

## 【0032】

本発明の製剤は以下の組成を有する。

尿素	30%	
ポリビニルピロリドン（分子量約11 500）	20%	
乳酸	1%	20
鉍物質除去水	49%	

## 【実施例5】

## 【0033】

本発明の製剤は以下の組成を有する。

尿素	30%
ポリビニルピロリドン（分子量約11 500）	20%
プロパン2-オール	20%
鉍物質除去水	30%

## 【実施例6】

## 【0034】

本発明の製剤は以下の組成を有する。

尿素	30%	
ポリビニルピロリドン（分子量約11 500）	20%	
クレモフォール EL	1%	
乳酸	1%	
鉍物質除去水	48%	30

## 【実施例7】

## 【0035】

活性試験

2例の罹病患者の足指を実施例3の製剤で処置した。 40

実施例3に記載の本発明の製剤を、1日1回就寝前に刷毛で、患部の爪に適用した。爪に適用後に形成される尿素含有フィルムは、拭き取られるのに対し抵抗性を示し、撥水性であった。したがって、爪周囲の皮膚領域に対する特別な保護およびプラスター包帯の適用は不必要であった。製剤の高い水分含量のために、患部の足指をさらに水で浸すことはしなかった。

## 【0036】

結果：

約6日間処置したのち、爪の患部領域および爪下の組織残渣はスクレーパーで容易に除去された。爪のひどい脆さは消失し、重篤な角質層の肥厚の重症度は中等度まで改善した。

約6日間処置したのち、第二の患者では爪の脆さは消失し、重篤な角質増殖症はもはや存 50



在しなかった。すなわち、良好な治療の成功を示した。  
いずれの患者も良好な治療結果を示した。本発明の製剤の許容性はきわめて良好であった。  
。両患者とも本発明の製剤の取り扱い易さにはきわめて満足であった。

## 【国際公開パンフレット】

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
12. Dezember 2002 (12.12.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 02/098380 A1

(51) Internationale Patentklassifikation: A61K 7/04,  
7A05.3, 31/17, 7/45

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/05469

(22) Internationales Anmeldedatum:  
17. Mai 2002 (17.05.2002)

(25) Erfindungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
101 26 50:8 30. Mai 2001 (30.05.2001) DE

(71) Anmelder: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND  
GMBH [DE/DE], Böttchingstrasse 50, 65929 Frankfurt  
[DE]

(72) Erfinder: ULBRICHT, Horst, Alte Hauptstrasse 20,  
63399 Biebertun (DE); PFOH, Rainer, Heiner  
Weg 7, 63401 Deutsch-Wagram (DE); SHUSTER,  
Samuel, East Gables, 42 Double Street, Freetown  
IP13 9BN (GB).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AT, AG, AL, AM, AN,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIP-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
europäisches Patent (AM, AZ, BY, BG, KZ, MD, RU, TL,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,  
ES, FI, FR, GB, GR, HU, IT, LU, MC, NL, PT, SE, UK),  
GMP-Patent (BG, BL, CZ, CY, EE, FI, FR, GR, HU,  
IT, LU, MC, NL, PT, SE, UK),  
MI, MR, NE, SN, TD, TG).

#### Veröffentlicht:

mit internationalen Recherchenbereich  
vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden  
Frist, Veröffentlichung wird widerrufen, falls Änderungen  
eingreifen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT Gazette verwiesen.

WO 02/098380 A1

(54) Title: PREPARATION FOR THE REMOVAL OF ABNORMAL KERATIN MATERIAL

(54) Bezeichnung: ZUBEREITUNG ZUR ENTFERNUNG VON ABNORMEN KERATINMATERIAL

(57) Abstract: A preparation comprising urea, a hydrophilic film former, water and/or a water-alcohol mixture is suitable for the removal of abnormal keratin material

(57) Zusammenfassung: Eine Zubereitung enthaltend Harnstoff, einen hydrophilen Filmbildner, Wasser und/oder ein Wasser-Alkohol-Gemisch eignet sich zur Entfernung von abnormem Keratinmaterial

WO 02/098380

PCT/EP02/05469

## Beschreibung

## Zubereitung zur Entfernung von abnormen Keratinmaterial

- 5 Die vorliegende Erfindung betrifft eine Zubereitung enthaltend Harnstoff, einen hydrophilen Filmbildner sowie Wasser oder ein Alkohol/Wasser - Gemisch und deren Verwendung zur Entfernung von abnormen Keratinmaterial, wie es beispielsweise bei Onychomykosen, Nagelpsoriasis oder Warzen zu beobachten ist. Hinsichtlich des abnormen Keratinmaterials ist histologisch eine Hyperparakeratose erkennbar, die sich
- 10 in einem abnorm veränderten Schichtaufbau der Haut oder des Nagels darstellt. Darüberhinaus kann durch diese Erfindung die physiologische Barrierefunktion beispielsweise von brüchigen Nägeln via Hydratation regeneriert werden.

- Harnstoff wird seit Jahrzehnten in der dermatologischen Praxis angewandt. Cremes oder
- 15 Lotionen sind bekannt. Harnstoff verändert die Struktur und die Eigenschaften des Keratins der Hornschicht und der Nägel. Er hat eine wasserbindende Wirkung in der Hornschicht in Abhängigkeit vom Träger sowie eine proliferationshemmende Wirkung auf die Epidermis. Harnstoff spaltet Disulfidbindungen und Wasserstoffbrückenbindungen. Dadurch wird das tote keratinisierte Material aufgelockert und kann
- 20 anschließend mechanisch abgelöst werden.

- Für das Ablösen oder Auflösen veränderter, insbesondere pilzbefallener Nägel gibt es in Deutschland eine Creme mit 20% Harnstoff (Onychomal<sup>®</sup>) sowie eine Salbe, die außer 40% Harnstoff auch das Antimykotikum Bifonazol<sup>®</sup> (1%) enthält und zusammen mit
- 25 wasserfesten Pflastern, einer Ausdruckhilfe und einem Nagelschaber in einer gemeinsamen Verpackung vertrieben wird (Mycospor<sup>®</sup> Nagelset). Diese Präparate sind seit über 10 Jahren im Handel (Bang DS, Lee YD, Whang KK, Lee SN). Therapeutic trial of ointment base including urea and antifungal agent as the treatment of onychomycosis. Ann Dermatol 1991; 3: 32-6; Hay RJ, Roberts DT, Doherty VR,
- 30 Richardson MD, Midgley G. The topical treatment of onychomycosis using a new combined urea/imidazole preparation. Clin Exper Dermatol 1988; 13: 164-167). Ferner ist auch ein Nagellack bekannt, enthaltend einen hydrophoben Filmbildner, ein Antimykotikum und Harnstoff, der zur Behandlung von Onychomykosen eingesetzt wird (US 5,346,692).

35

WO 02/091380

PCT/EP02/05469

Nachteilig für die Anwendung der bekannten Cremepreparate sind häufig auftretende Mazerationen und entzündliche Veränderungen der umgebenden Haut. Darüberhinaus erfordern die halbfesten Zubereitungen einen Verband an den betroffenen Stellen, um ein Abwischen zu verhindern, sowie einen Schutz des umliegenden Gewebes z. B. durch Abdecken mit Zinkpaste. Ein durchschlagender Erfolg blieb den bekannten Behandlungsmethoden versagt, weil die Behandlung – beispielsweise wegen der störenden und unschön aussehenden Pflaster an Zehen und Fingern und der täglich erforderlichen Maßnahmen – von den Patienten vielfach aus kosmetischen und Zeitgründen nicht durchgehalten wird. Der Zeitaufwand für das bisher übliche Verfahren ist verhältnismäßig hoch, und die Akzeptanz begrenzt oder die Compliance ist schnell erschöpft, wenn beispielsweise mehr als 3 bis 5 Nägel behandelt werden müssen.

Zur Ablösung von verhornten Hautarealen wie bei Warzen werden üblicherweise Salicylsäurezubereitungen in Form von halbfesten Zubereitungen wie Salicylvaseline (etwa 20 % – 60 %) oder Pflastern (Guttaplast®) benutzt. Auch hier gelten in analoger Weise die Nachteile der halbfesten Zubereitungen.

Die Erfindung bezweckt durch die Bereitstellung einer Zubereitung, enthaltend einen hydrophilen Filmbildner, Harnstoff, Wasser und/oder ein Alkohol/Wasser - Gemisch, die genannten Nachteile zu verbessern.

Die erfindungsgemäße Zubereitung ist eine wässrige oder wässrig-alkoholische Lösung, worin der hydrophile Filmbildner und Harnstoff gelöst oder gegebenenfalls suspendiert sind. Vorteilhaft ist eine Lösung. Die Zubereitung bildet nach dem Auftragen auf das abnorme Keratinmaterial wie Warzen oder Fingernagel schnell einen haftenden, wisch- und abriebfesten Film, aus dem Harnstoff in das abnorme Keratin eindringt und dessen Ablösung unterstützt. Zusätzliche Abdeckungen mit Pflastern, das Auftragen eines speziellen Schutzfilmes für die den Zielort umgebenden Hautflächen sowie das tägliche Baden sind nicht erforderlich. Die erfindungsgemäße Zubereitung verhindert unerwünschte lokal auftretende Fällungsreaktionen des Harnstoffs auf dem zu behandelnden Keratinmaterial, die zu unansehnlichen Veränderungen oder zu möglichen Beeinträchtigungen der lokalen Bioverfügbarkeit führen. Die erfindungsgemäße Zubereitung ermöglicht vielmehr eine gleichmäßige Verteilung des Harnstoffs auf dem Keratinmaterial durch die erfindungsgemäße Zusammensetzung und dessen galenischen Eigenschaften.

WO 02/098380

PCT/EP02/05469

Im Unterschied zu den im Stand der Technik bekannten Produkten bietet die Erfindung daher ein deutlich verbessertes Drug-Targeting wie die fokussierte Applikation am Zielorgan oder Zielort mit vermindertem Risiko für das benachbarte Gewebe sowie eine verbesserte Anwenderfreundlichkeit (Handling) bei der Applikation der erfindungsgemäßen Zubereitung.

Die erfindungsgemäße Zubereitung betrifft daher eine Formulierung, enthaltend

- a) Harnstoff, in einer Menge von 40 bis 70 Gewichtsprozent, bezogen auf die nichtflüchtigen Bestandteile der Zubereitungen,
- b) einen hydrophilen Filmbildner und
- c) Wasser oder ein Alkohol-Wasser-Gemisch.

Die Zubereitung kann auch noch weitere flüchtige und nicht flüchtige Bestandteile enthalten, solange die Menge des Harnstoffs, bezogen auf die nichtflüchtigen Bestandteile der Zubereitungen, nicht über- oder unterschritten wird.

Die Mengen an Harnstoff sind jeweils bezogen auf die nichtflüchtigen Bestandteile der erfindungsgemäßen Zubereitung und sind bevorzugt von 41 Gewichtsprozent bis 69 Gewichtsprozent, insbesondere von 45 Gewichts-% bis 65 Gewichts-%, insbesondere bevorzugt von 46 Gewichts-% bis 63 Gewichts-%, ferner bevorzugt von 55 Gewichts-% bis 63 Gewichts-%.

Als hydrophile Filmbildner kommen beispielsweise Acryl- / Methacrylsäureester-Copolymere, Polyvinylpyrrolidone, Polyvinylalkohole, Vinylacetat / Vinylpyrrolidon-Copolymere, Vinylacetat / Crotonsäure-Copolymere, Methylvinylether / Maleinsäure-Copolymere, Polyester, Polyesteramide, Carboxymethylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose und Hydroxypropylmethylcellulose oder eine Mischung der genannten Filmbildner in Frage. Besonders geeignet sind Polyvinylpyrrolidone.

Die hydrophilen Filmbildner werden in Mengen von 30 Gewichts-% bis 60 Gewichts-%, bezogen auf die nichtflüchtigen Bestandteile, eingesetzt. Die Menge der hydrophilen Filmbildner hängt von der Menge des Harnstoffs ab und ergänzt sich in Abhängigkeit von der Harnstoffmenge und weiteren gegebenenfalls vorhandenen nichtflüchtigen Hilfsstoffen zu 100 %.

W/O 02/098360

PCT/JP02/05469

In den wässrig-alkoholischen Lösungen werden Alkohole beispielsweise (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol (2-Propanol), Butanol, Pentanol, Hexanol oder Mischungen derselben eingesetzt. Bevorzugt werden Ethanol, n-Propanol oder 2-Propanol eingesetzt. In den wässrig-alkoholischen Lösungen beträgt das

5 Verhältnis von Alkohol zu Wasser von 9 zu 1 bis 1 zu 9, bevorzugt sind 2 Teile Alkohol auf 3 Teile Wasser.

Als weitere Hilfsmittel sind Weichmacher wie Glycerintriacetat oder 1,2-Propylenglycol, und Mittel zur Einstellung des pH-Wertes der Zubereitungen, zum Beispiel Milchsäure

10 oder Zitronensäure, geeignet. Bevorzugt wird Milchsäure in einer Menge von 0,5 Gewichts-% bis 5 Gewichts-% eingesetzt wird, bezogen auf das Gewicht der gesamten Zubereitung.

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen können weiterhin in Kosmetika gebräuchliche

15 Zusätze enthalten wie Weichmacher auf Phthalat-, Glyceryltriacetat- oder Campherbasis, Farbstoffe oder Farbpigmente, Perlglanzmittel, Sulfonamidharze, Sedimentationsverzögerer, Silikate, Riechstoffe, Netzmittel wie Natriumdioctylsulfosuccinat, Lanolinderivate, Lichtschutzmittel wie 2-Hydroxy-4-methoxybenzo-phenon oder antibakteriell wirksame Substanzen. Gefärbte oder pigmentierte Nagellacke haben

20 beispielsweise den Vorteil, dass die erfindungsgemäße Zubereitung dem Schönheitsempfinden des Patienten angepaßt werden kann und die zwischenzeitlich bestehenden Nagelveränderungen für Dritte nicht unmittelbar sichtbar sind.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Zubereitung erfolgt durch Einbringen von

25 Harnstoff und hydrophilen Filmbildner in Wasser/Alkohol und anschließenden Mischen. Bevorzugt werden wässrig-alkoholische Lösungen hergestellt, worin der Harnstoff in einer Menge von 15 % bis 35 % gelöst vorliegt, bezogen auf das Gewicht der gesamten Lösung. Die Menge an hydrophilen Filmbildner beträgt dann von etwa 15 % bis etwa 35 %, jeweils bezogen auf das Gewicht der gesamten Lösung. Die Menge der

30 hydrophilen Filmbildner hängt von der Menge des Harnstoffs ab und ergänzt sich in Abhängigkeit von der Harnstoffmenge und weiteren gegebenenfalls vorhandenen nichtflüchtigen Hilfsstoffen zu jeweils 100 %. Der Anteil von Wasser oder des wässrig-alkoholischen Gemisches beträgt von 30 % bis 60 %, bevorzugt von 35 % bis 55 %, jeweils bezogen auf das Gewicht der gesamten Lösung.

35

WO 02/098380

PCT/EP02/05469

Die erfindungsgemäße Zubereitung wird bevorzugt als Lösung auf die zu behandelnden Keratinmaterialien aufgebracht. Sie trocknet schnell ein und bildet schnell einen haftenden, wisch- und abriebfesten Film. Die Aufbringung der Lösung erfolgt beispielsweise mit einem Pinsel.

5

Die Erfindung betrifft ferner die Verwendung der erfindungsgemäßen Zubereitung zur Ablösung von abnormen Keratinmaterial.

Unter dem Begriff "abnormen Keratinmaterial" wird Keratinmaterial bei Menschen und Tieren verstanden wie Warzen, Schwielen, Hornhaut oder Fuß- und Fingernägel, die durch einen Pilzbefall oder Psoriasis-erkrankung verändert wurde. Hinsichtlich des abnormen Keratinmaterials ist histologisch eine Hyperparakeratose erkennbar, die sich in einem abnorm veränderten Schichtaufbau der Haut oder des Nagels darstellt.

15 Die Erfindung betrifft auch die Verwendung einer Zubereitung, enthaltend

- a) Harnstoff, in einer Menge von 30 Gewichtsprozent bis 90 Gewichtsprozent, bezogen auf die nichtflüchtigen Bestandteile der Zubereitungen,
- b) einen hydrophilen Filmbildner und
- 20 c) Wasser oder ein Alkohol-Wasser-Gemisch.

zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und Ablösung von abnormem Keratinmaterial.

Die Mengen an Harnstoff sind jeweils bezogen auf die nichtflüchtigen Bestandteile der erfindungsgemäßen Verwendung und sind bevorzugt von 35 bis 85 Gewichtsprozent, insbesondere von 39 Gewichts-% bis 83 Gewichts-%, insbesondere bevorzugt von 48 Gewichts-% bis 63 Gewichts-%, ferner bevorzugt von 55 Gewichts-% bis 63 Gewichts-%.

30 Die hydrophilen Filmbildner werden in Mengen von etwa 10 Gewichtsprozent bis 70 Gewichtsprozent, bezogen auf die nichtflüchtigen Bestandteile, eingesetzt. Die Menge der hydrophilen Filmbildner hängt von der Menge des Harnstoffs ab und ergänzt sich in Abhängigkeit von der Harnstoffmenge und weiteren gegebenenfalls vorhandenen nichtflüchtigen Hilfsstoffen zu 100 %. Vorteilhaft sind ferner Mischungen von etwa 25 % bis 35 % Harnstoff mit 15 % bis 20 % hydrophilen Filmbildner, weil sie eine kürzere

35

W/O 02/098380

PCT/JP02/05469

Trockenzeit aufweisen als Formulierungen mit einem höheren oder niedrigeren Gehalt an hydrophilen Filmbildner.

5 In der erfindungsgemäßen Verwendungen können die gleichen Alkohole wie bei der erfindungsgemäßen Zubereitung eingesetzt werden. Die Menge an Wasser und/oder Alkohol ist analog zu der erfindungsgemäßen Zubereitung. Die einsetzbaren hydrophilen Filmbildner entsprechen den genannten Filmbildnern für die erfindungsgemäße Zubereitung. Ferner können bei der erfindungsgemäßen Verwendung noch weitere Hilfsstoffe oder Zusätze wie bei der erfindungsgemäßen Zubereitung eingesetzt werden.

10 Die Erfindung betrifft auch die Verwendung einer wässrigen Lösung, enthaltend Harnstoff in einer Menge von 15 % bis 35 %, bevorzugt von 25 % bis 33 %, bezogen auf das Gewicht der gesamten Lösung, und einen hydrophilen Filmbildner in einer Menge von etwa 15 % bis etwa 35 %, bevorzugt von 17 % bis 25 %, jeweils bezogen auf das  
15 Gewicht der gesamten Lösung, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von abnormem Keratinmaterial.

Das Ablösen des abnormen Keratinmaterials erfolgt durch Auftragung der Zubereitung und eine entsprechend lange Einwirkung der getrockneten Zubereitung auf dem zu  
20 behandelnden Keratinmaterial und anschließender mechanischer Entfernung des abnormen Keratinmaterials.

Die Erfindung betrifft ferner die Verwendung der erfindungsgemäßen Zubereitung zur Hydratisierung von brüchigen Fuß- oder Fingernägeln.

25 Die vorliegende Erfindung wird durch die folgenden Beispiele näher erläutert, jedoch nicht auf diese beschränkt. Soweit nichts anderes vermerkt, sind die Mengenangaben auf das Gewicht bezogen.

30



WO 02/098380

PCT/EP02/05469

## Beispiel 1

Eine erfindungsgemäße Zubereitung weist folgende Zusammensetzung auf:

	Harnstoff	30 %
5	Polyvinylpyrrolidon (Molekulargewicht etwa 11 500)	20 %
	Demineralisiertes Wasser	50 %

## Beispiel 2

10 Eine erfindungsgemäße Zubereitung weist folgende Zusammensetzung auf:

	Harnstoff	30 %
	Polyvinylpyrrolidon (Molekulargewicht etwa 11 500)	20 %
	Ethanol	20 %
15	Demineralisiertes Wasser	30 %

## Beispiel 3

Eine erfindungsgemäße Zubereitung weist folgende Zusammensetzung auf:

20	Harnstoff	30 %
	Polyvinylpyrrolidon (Molekulargewicht etwa 11 500)	20 %
	Propanol-2	20 %
	Milchsäure	1 %
25	Demineralisiertes Wasser	29 %

## Beispiel 4

Eine erfindungsgemäße Zubereitung weist folgende Zusammensetzung auf:

30	Harnstoff	30 %
	Polyvinylpyrrolidon (Molekulargewicht etwa 11 500)	20 %
	Milchsäure	1 %
	Demineralisiertes Wasser	49 %

35

W O 02/198380

PCT/EP02/15469

## Beispiel 5

Eine erfindungsgemäße Zubereitung weist folgende Zusammensetzung auf:

	Harnstoff	30 %
5	Polyvinylpyrrolidon (Molekulargewicht etwa 15 000)	20 %
	Propanol-2	20 %
	Demineralisiertes Wasser	30 %

## 10 Beispiel 6

Eine erfindungsgemäße Zubereitung weist folgende Zusammensetzung auf:

	Harnstoff	30 %
	Polyvinylpyrrolidon (Molekulargewicht etwa 11 500)	20 %
15	Cremophor EL	1 %
	Milchsäure	1 %
	Demineralisiertes Wasser	48 %

## 20 Beispiel 7

Wirksamkeitsprüfung

2 erkrankte Patienten wurden mit der Zubereitung gemäß Beispiel 3 an den Zehennägeln behandelt.

25

Die erfindungsgemäße Zubereitung gemäß Beispiel 3 wurde zweimal täglich vor dem Schlafengehen gezielt mit einem Pinsel auf die befallenen Nägel aufgetragen. Der nach dem Auftragen auf den Nägeln entstandene harnstoffhaltige Film war wisch- und wasserfest. Ein besonderer Schutz der die Nägel umgebenden Hautflächen sowie das Anbringen von Pflasterverbänden waren daher nicht erforderlich. Aufgrund des hohen Wassergehaltes der Zubereitungen wurden die befallenen Zehennägel nicht zusätzlich gebadet.

35

W/O 02/098360

PC/T/EPO2/95469

## Ergebnis:

Nach etwa 6 Tagen Behandlung konnten die befallenen Nagelareale und die subungualen Gewebstrümmer leicht mit einem Scheiber entfernt werden. Die starke  
5 Nagelbrüchigkeit war verschwunden und die starke Hyperkeratose hatte sich zu einem mittleren Schweregrad gebessert.

Nach etwa 8 Wochen Behandlung zeigte der zweite Patient, dass seine starke Nagelbrüchigkeit verschwunden und die starke Hyperkeratose nicht mehr vorhanden war, i.e. guter Therapieerfolg.

10

Beide Patienten zeigten einen guten Behandlungserfolg. Die Verträglichkeit der erfindungsgemäßen Zubereitung war sehr gut. Beide Patienten waren mit der Handhabbarkeit beim Auftragen der Zubereitung sehr zufrieden.

WO 02/098380

PCT/EP02/05469

## Patentansprüche:

1. Zubereitung, dadurch gekennzeichnet, dass sie
  - a) Harnstoff, in einer Menge von 40 Gewichtsprozent bis  
 5 70 Gewichtsprozent, bezogen auf die nichtflüchtigen Bestandteile der Zubereitung,
  - b) einen hydrophilen Filmbildner und
  - c) Wasser oder ein Alkohol-Wasser-Gemisch, enthält.
- 10 2. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass Harnstoff in einer Menge von 41 Gewichtsprozent bis 69 Gewichtsprozent, und/oder der hydrophile Filmbildner in einer Menge von 29 Gewichts-% bis 59 Gewichts-% enthalten ist, jeweils bezogen auf die nichtflüchtigen Bestandteile der Zubereitung.
- 15 3. Zubereitung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass Harnstoff in einer Menge von 45 Gewichts-% bis 65 Gewichts-%, bevorzugt von 46 Gewichts-% bis 63 Gewichts-% enthalten ist, jeweils bezogen auf die nichtflüchtigen Bestandteile der Zubereitung.
- 20 4. Zubereitung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass Harnstoff in einer Menge von 55 Gewichts-% bis 63 Gewichts-% enthalten ist, jeweils bezogen auf die nichtflüchtigen Bestandteile der Zubereitung.
- 25 5. Zubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass als hydrophiler Filmbildner eine Verbindung aus der Gruppe Acryl- / Methacrylsäureester-Copolymere, Polyvinylpyrrolidone, Polyvinylalkohole, Vinylacetat / Vinylpyrrolidon- Copolymere, Vinylacetat / Crotonsäure-Copolymere, Methylvinylether / Maleinsäure- Copolymere, Polyester, Polyesteramide, Carboxymethylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose und Hydroxypropylmethylcellulose oder eine Mischung derselben eingesetzt wird.
- 30 6. Zubereitung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass Polyvinylpyrrolidone als hydrophiler Filmbildner eingesetzt werden.
- 35

WO 02/091380

PCT/EP02/05469

7. Zubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass in der wässrig-alkoholischen Lösung ein Alkohol aus der Gruppe Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol, Butanol, Pentanol und Hexanol oder Mischungen derselben eingesetzt wird.
8. Zubereitung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass Ethanol, n-Propanol oder Isopropanol als Alkohol eingesetzt wird.
9. Zubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass das Verhältnis von Alkohol zu Wasser von 9 zu 1 bis 1 zu 9 beträgt, bevorzugt sind 2 Teile Alkohol auf 3 Teile Wasser enthalten.
10. Zubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass Milchsäure in einer Menge von 0,5 Gewichts-% bis 5 Gewichts-% eingesetzt wird, bezogen auf das Gewicht der gesamten Zubereitung.
11. Verwendung der Zubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10, zur Ablösung von abnormen Keratinmaterial.
12. Verwendung nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass das abnorme Keratinmaterial aus der Gruppe Warzen, Schwielen, Hornhaut oder Fuß- und Fingernägel, wobei die Fuß- oder Fingernägel durch einen Pilzbefall oder Psoriasis-erkrankung verändert wurden, abgelöst wird.
13. Verwendung einer Zubereitung, enthaltend
- a) Harnstoff, in einer Menge von 30 Gewichtsprozent bis 90 Gewichtsprozent, bezogen auf die nichtflüchtigen Bestandteile der Zubereitungen,
  - b) einen hydrophilen Filmbildner und
  - c) Wasser oder ein Alkohol-Wasser-Gemisch.
- zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Ablösung von abnormem Keratinmaterial.

WO 02/098380

PCT/JP02/05469

14. Verwendung nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass Harnstoff in einer Menge von 35 Gewichtsprozent bis 85 Gewichtsprozent und/oder der hydrophile Filmbildner in einer Menge von 15 Gewichts-% bis 65 Gewichts-% enthalten ist, jeweils bezogen auf die nichtflüchtigen Bestandteile der Zubereitung.
15. Verwendung nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass Harnstoff in einer Menge von 39 Gewichts-% bis 83 Gewichts-%, bevorzugt von 46 Gewichts-% bis 63 Gewichts-%, enthalten ist, jeweils bezogen auf die nichtflüchtigen Bestandteile der Zubereitung.
16. Verwendung nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass Harnstoff in einer Menge von 55 Gewichts-% bis 63 Gewichts-%, enthalten ist, jeweils bezogen auf die nichtflüchtigen Bestandteile der Zubereitung.
17. Verwendung nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass Harnstoff in einer Menge von 25 Gewichtsprozent bis 35 Gewichtsprozent und der hydrophile Filmbildner in einer Menge von 15 Gewichts-% bis 20 Gewichts-% enthalten ist, jeweils bezogen auf das gesamte Gewicht der Zubereitung.
18. Verwendung nach einem oder mehreren der Ansprüche 13 bis 17, dadurch gekennzeichnet, dass das abnorme Keratinmaterial aus der Gruppe Warzen, Schwielen, Hornhaut oder Fuß- und Fingernägel, wobei die Fuß- oder Fingernägel durch einen Pilzbefall oder Psoriasis-erkrankung verändert wurden, abgelöst wird.
19. Verwendung einer wässrigen Lösung, enthaltend Harnstoff in einer Menge von 15 % bis 35 %, bevorzugt von 25 % bis 33 %, und einen hydrophilen Filmbildner in einer Menge von etwa 15 % bis etwa 35 %, bevorzugt von 17 % bis 25 %, jeweils bezogen auf das Gewicht der gesamten Lösung, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Ablösung von abnormem Keratinmaterial.
20. Verwendung der Zubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10, zur Hydratisierung von brüchigen Fuß- oder Fingernägeln.

## 【手続補正書】

【提出日】平成15年5月30日(2003.5.30)

## 【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

- a) 製剤の非揮発性構成成分に基づいて40重量%～70重量%の量の尿素、  
b) 親水性フィルム形成剤、および  
c) 水またはアルコール-水混合物  
を含有する製剤。

【請求項2】

各場合において製剤の非揮発性構成成分に基づいて、尿素41重量%～69重量%および／または親水性のフィルム形成剤29重量%～59重量%を存在させる請求項1記載の製剤。

【請求項3】

各場合において製剤の非揮発性構成成分に基づいて、尿素45重量%～65重量%、好ましくは46重量%～63重量%を存在させる請求項2記載の製剤。

【請求項4】

各場合において製剤の非揮発性構成成分に基づいて、尿素55重量%～63重量%を存在させる請求項3記載の製剤。

【請求項5】

使用される親水性フィルム形成剤は、アクリル酸／メタクリル酸エステルコポリマー、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、酢酸ビニル／ビニルピロリドンコポリマー、酢酸ビニル／クロトン酸コポリマー、メチルビニルエーテル／マレイン酸コポリマー、ポリエステル、ポリエステルアミド、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースまたはそれらの混合物からなる群の化合物である請求項1～4のいずれかに記載の製剤。

【請求項6】

親水性フィルム形成剤としてポリビニルピロリドンが用いられる請求項5記載の製剤。

【請求項7】

水-アルコール性溶液におけるアルコールには、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、ペンタノールおよびヘキサノールまたはそれらの混合物からなる群のアルコールが用いられる請求項1～6のいずれかに記載の製剤。

【請求項8】

アルコールとして、エタノール、n-プロパノールまたはイソプロパノールが使用される請求項7記載の製剤。

【請求項9】

水に対するアルコールの比は9：1～1：9、好ましくは3部の水に対して2部のアルコールを存在させる請求項1～8のいずれかに記載の製剤。

【請求項10】

乳酸は、全製剤の重量に基づいて0.5重量%～5重量%の量を使用される請求項1～9のいずれかに記載の製剤。

【請求項11】

異常なケラチン性物質の除去のための、請求項1～10のいずれかに記載の製剤の使用。

【請求項12】

疣贅、仮骨、硬化した皮膚、または真菌の攻撃もしくは乾癬疾患により変化した足指および手指からなる群の異常なケラチン性物質を除去するための請求項11記載の使用。

## 【請求項 13】

a) 製剤の非揮発性構成成分に基づいて 30 重量%～90 重量%の量の尿素、  
b) 親水性フィルム形成剤、および  
c) 水またはアルコール-水混合物  
からなる製剤の、異常なケラチン性物質の処置または除去のための医薬の製造における使用。

## 【請求項 14】

各場合において製剤の非揮発性構成成分に基づいて、尿素は 35 重量%～85 重量%の量、および/または親水性フィルム形成剤は 15 重量%～65 重量%の量で存在させる請求項 13 記載の使用。

## 【請求項 15】

各場合において製剤の非揮発性構成成分に基づいて、尿素は 39 重量%～83 重量%、好ましくは 46 重量%～63 重量%の量で存在させる請求項 14 記載の使用。

## 【請求項 16】

各場合において製剤の非揮発性構成成分に基づいて、尿素は 55 重量%～63 重量%の量で存在させる請求項 15 記載の使用。

## 【請求項 17】

各場合において製剤の全重量に基づいて、尿素は 25 重量%～35 重量%、および親水性フィルム形成剤は 15 重量%～20 重量%の量で存在させる請求項 13 記載の使用。

## 【請求項 18】

疣贅、仮骨、硬化した皮膚、または真菌の攻撃もしくは乾癬疾患により変化した足指および手指の爪からなる群の異常なケラチン性物質を除去するための請求項 13～17 記載の使用。

## 【請求項 19】

各場合において全溶液の重量に基づいて、15%～35%、好ましくは 25%～33%の量の尿素および 15%～35%、好ましくは 17%～25%の親水性フィルム形成剤を含む水性溶液の、異常なケラチン性物質除去用医薬を製造するための使用。

## 【請求項 20】

異常に脆くなった足指または手指爪の加湿のための、請求項 1～10 のいずれかに記載の製剤の使用。

## 【手続補正 2】

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 0004

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【0004】

さらに、疎水性フィルム形成剤、抗真菌剤および尿素を含む、爪真菌症剤の処置に使用されるネイルバニッシュも知られている（米国特許 5,346,692）。米国特許 5,993,790 には、85～95 重量%の水に溶解したラッカーおよび 0.5～10 重量%の尿素からなる水基剤の爪用ラッカーが記載されている。このラッカーは、真菌の感染によって変化した爪を脱離させるために使用される。

## 【手続補正 3】

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 0011

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【0011】

尿素の量は、各場合において、本発明による製剤の非揮発性構成成分に基づいて、好ましくは 41 重量%～69 重量%の尿素、および/または 29 重量%～59 重量%の親水性フィルム形成剤を含み、とくに尿素では 45 重量%～65 重量%、とくに好ましくは 46 重



量%～6.3重量%、さらに好ましくは5.5重量%～6.3重量%である。

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/EP 02/05469
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 A61K/04 A61K7/043 A61K31/17 A61K7/48		
According to International Patent Classification (IPC) or to both: national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation in the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search code used) WPI Data, EPO-internal, CHEM ABS Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the nature of the reference	Relevance to claim No.
X	DE 38 16 897 A (OREAL) 20 October 1988 (1988-10-20)  column 2 -column 4; example IV	1,2,5, 7-9, 11-15, 18,20
Y	US 5 993 790 A (STRAUSS RICHARD) 30 November 1999 (1999-11-30) the whole document	1-20
Y	R.J. HAY; D.T. ROBERTS; V.R. DOHERTY; M.O. RICHARDSON; G. MIDDLEY: "The topical treatment of onychomycosis using a new combined urea/imidazole preparation" CLINICAL EXPERIMENTAL DERMATOLOGY, no. 13, 1988, pages 164-167, XP001098664 cited in the application page 164, column 1 -column 2 --- -/-	1-4,7-20
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of this C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" documents defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "T" documents which may have priority claims or which are cited to establish the publication date of another publication or other special reason (as specified) "C" document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
"1" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "2" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "3" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "4" documents members of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
30 September 2002		10 2 002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 1601 Mannheim 2 D-68001 Mannheim Tel. (+49 70) 348-3040, Tx. 01 831 00 01 Fax: (+49 70) 348-3046		Authorized officer:  Molina de Alba, J

Form PCT/ISA(42) (proposed new) July 1997

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Intern. no. Application No. PCT/EP 02/05469
C/(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Character of document, with indication where appropriate, of the relevant passages	Relevance to claim No.
Y	US 4 721 724 A (STETIENDORF SIGRID ET AL) 26 January 1988 (1988-01-26)  column 1; examples 1-3 ---	1-4, 11-13, 18,19
Y	EP 0 298 271 A (HOECHST AG) 11 January 1989 (1989-01-11) page 3, line 28 - line 48 -----	5,6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT				Int. Application No.	
Information on patent family members				PCT/EP 02/05469	
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date		
DE 3810897	A	20-10-1988	FR 2613227 A1	07-10-1988	
			CH 674710 A5	13-07-1990	
			DE 3810897 A1	20-10-1988	
			GB 2202743 A , B	05-10-1988	
			IT 1218204 B	12-04-1990	
			JP 63258814 A	26-10-1988	
US 5993790	A	30-11-1999	NONE		
US 4721724	A	26-01-1988	DE 3520398 A1	11-12-1986	
			AT 78398 T	15-08-1992	
			CA 1262007 A1	26-03-1991	
			DE 3686894 D1	27-08-1992	
			EP 0284230 A2	10-12-1986	
			ES 555722 D0	01-11-1987	
			ES 8800933 A1	01-01-1988	
			HK 88796 A	31-05-1996	
			JP 2023175 C	26-02-1996	
			JP 7059511 B	28-06-1995	
EP 0298271	A	11-01-1989	JP 61282316 A	12-12-1986	
			DE 3720147 A1	29-12-1988	
			AT 71278 T	15-01-1992	
			CA 1339257 A1	12-08-1997	
			DE 3867546 D1	20-02-1992	
			DK 170943 B1	25-03-1996	
			EP 0298271 A1	11-01-1989	
			JP 1016720 A	28-01-1989	
			JP 2635104 B2	30-07-1997	
			US 5264206 A	23-11-1993	

Form PCT/ISA/E15 (patent family annex) (July 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT		Info oder Alternativen PC 1,1; cP 02/85459
<b>A. KLASSENUMMER ANMELDUNGSSYSTEMSTANDES</b> IPK 7 A61K/04 A61K/043 A61K31/17 A61K7/48		
Nach der internationalen Klassifikation (IPC) zum nächst höheren Klassifikationsgrad und der IPK		
<b>B. RECHERCHERTE GEBIETE</b> Recherchierbare Substanzklasse (Klassifikationsystem und Klassifikationsymbole) IPK 7 A61K		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprodukt gehörende Vorrichtungen, soweit diese unter die recherchierten Objekte fallen		
Während des internationalen Rechercheverfahrens elektronisch übertragbare (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchlogik) WPI Data, EPO-internal, CHEM ABS Data		
<b>C. ALS WESSENTLICH ANGESCHENE UNTERLAGEN</b>		
Kategorie	Beschreibung der Veröffentlichung, soweit erforderlich, unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Bez. Anpreisung Nr.
X	DE 38 10 897 A (OREAL) 20. Oktober 1988 (1988-10-20)  Spalte 2 - Spalte 4; Beispiel IV	1,2,5, 7-9, 11-15, 18,20
Y	US 5 993 790 A (STRAUSS RICHARD) 30. November 1999 (1999-11-30) das ganze Dokument	1-20
Y	R.J. HAY; D.T. ROBERTS; V.R. DOHERTY; M.D. RICHARDSON; G. MIDGLEY: "The topical treatment of onychomycosis using a new combined urea/imidazole preparation" CLINICAL EXPERIMENTAL DERMATOLOGY, Nr. 13, 1988, Seiten 164-167, XP001098064 in der Anmeldung erwähnt Seite 164, Spalte 1 - Spalte 2  -/-	1-4,7-20
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Punkt C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Keine Anweisung Patentschrift		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen: "A" Veröffentlichung, die von allgemeinem Stand der Technik abweicht, aber nicht als besondere Beschreibung angenommen ist "B" Dieses Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "C" Veröffentlichung, die gegnerisch ist einem Prioritätsanspruch hinsichtlich der Erfindung, die durch die die Veröffentlichung einer anderen in diesem Dokument genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (z.B. Gegenstand) "D" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung (z.B. Demonstration) einer Ausstellung oder andere Maßnahmen beruht "E" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem bevorzugten Prioritätsdatum veröffentlichte wurden ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 30. September 2002		
Abwendezeitpunkt des internationalen Rechercheverfahrens 02.10.02		
Name und Firmenschrift der internationalen Rechercheinstitute Europäische Patentamt, P.O. Box 6610, Luxemburg 2 NL-3200 PP Hage Tel. (+31-70) 340 2040, Te. 31 001 400 01 Fax (+31-70) 340 4019		
Der verbindliche Suchdienst Molina de Alba, J		

Formular 827 (04/97) (Rev. 12) (04/97)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT		Inter. Aktenzeichen PC., P 02/05459
C.(Fortsetzung) ALS WESSENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Bsp. Anmerkung
Y	US 4 721 724 A (STETTENDORF SIGRID ET AL) 26. Januar 1988 (1988-01-26)  Spalte 1; Beispfeile 1-3 ---	1-4, 11-13, 18,19
Y	EP 0 298 271 A (HOECHST AG) 11. Januar 1989 (1989-01-11) Seite 3, Zeile 28 - Zeile 48 -----	5,6

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT				Num. des Antrags	
Angaben zu Verfahren				PC. / P. 02/05469	
Die zur letzten Prioritätsanmeldung gehören					
Im Recherchenbericht angegebenes Patentsymbol	Datum der Veröffentlichung	Mitglieder der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung		
DE 3810697	A	26-10-1988	FR 2613227 A1	07-10-1988	
			CH 674710 A5	13-07-1990	
			DE 3810897 A1	29-10-1988	
			GB 2202743 A, 8	05-10-1988	
			IT 1218294 B	12-04-1990	
			JP 63258814 A	26-10-1988	
US 5993790	A	30-11-1999	KEINE		
US 4721724	A	26-01-1988	DE 3520098 A1	11-12-1986	
			AT 78398 T	15-08-1992	
			CA 1282007 A1	26-03-1991	
			DE 3686094 D1	27-08-1992	
			EP 0204230 A2	10-12-1986	
			ES 555722 D9	01-11-1987	
			ES 8800033 A1	01-01-1988	
			HK 86796 A	31-05-1996	
			JP 2323175 C	26-02-1996	
			JP 7059511 B	28-06-1995	
			JP 61282316 A	12-12-1986	
EP 0298271	A	11-01-1989	DE 3720147 A1	29-12-1988	
			AT 71278 T	15-01-1992	
			CA 1339257 A1	12-08-1997	
			DE 3867546 D1	20-02-1992	
			DK 170943 B1	25-03-1996	
			EP 0298271 A1	11-01-1989	
			JP 1016720 A	26-01-1989	
			JP 2635184 B2	30-07-1997	
			US 5264206 A	23-11-1993	

Verfahren PCT/JP/02/05469, Prioritätsanmeldung 1999

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.<sup>7</sup>

F I

テーマコード(参考)

A 6 1 K 47/34

A 6 1 K 47/34

A 6 1 K 47/38

A 6 1 K 47/38

A 6 1 P 17/12

A 6 1 P 17/12

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,CA,GN,GQ,QW,ML,MR,NE,SN, TD,TC),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE, GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,OM,PH,P L,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ホルスト・ウールブリヒト

ドイツ連邦共和国6 3 5 9 9 ビーベルゲミュント. アルテハウプトシュトラッセ2 0

(72)発明者 ライナー・ポート

ドイツ連邦共和国6 3 3 0 3 ドライアイヒーゲーツェンハイン. ハイナーヴェーク7

(72)発明者 サミュエル・シュースター

イギリス国フラムリンガム I P 1 3 9 B N. ダブルストリート4 2. イーストゲイブルズ

F ターム(参考) 4C076 BB31 CC18 DD37A DD43 EE06H EE09H EE12H EE15H EE16H EE32H

EE33H FF12 FF23

4C083 AC091 AC101 AC102 AC112 AC301 AC681 AC682 AD091 AD092 AD111

AD261 AD271 AD281 BB51 CC02 CC28 DD23 EE12 EE13

4C206 AA01 AA02 HA27 MA03 MA05 MA36 MA83 NA10 ZA89 ZA91



【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成18年1月5日(2006.1.5)

【公表番号】特表2004-532268(P2004-532268A)

【公表日】平成16年10月21日(2004.10.21)

【年通号数】公開・登録公報2004-041

【出願番号】特願2003-501422(P2003-501422)

【国際特許分類】

A 6 1 K	31/17	(2006.01)
A 6 1 K	8/00	(2006.01)
A 6 1 Q	9/04	(2006.01)
A 6 1 K	47/10	(2006.01)
A 6 1 K	47/12	(2006.01)
A 6 1 K	47/32	(2006.01)
A 6 1 K	47/34	(2006.01)
A 6 1 K	47/38	(2006.01)
A 6 1 P	17/12	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	31/17
A 6 1 K	7/155
A 6 1 K	47/10
A 6 1 K	47/12
A 6 1 K	47/32
A 6 1 K	47/34
A 6 1 K	47/38
A 6 1 P	17/12

【手続補正書】

【提出日】平成17年5月16日(2005.5.16)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

- a) 製剤の非揮発性構成成分に基づいて40重量%～70重量%の量の尿素、
- b) 親水性フィルム形成剤、および
- c) 水またはアルコール-水混合物

を含有する製剤。

【請求項2】

使用される親水性フィルム形成剤は、アクリル酸/メタクリル酸エステルコポリマー、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、酢酸ビニル/ビニルピロリドンコポリマー、酢酸ビニル/クロトン酸コポリマー、メチルビニルエーテル/マレイン酸コポリマー、ポリエステル、ポリエステルアミド、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースまたはそれらの混合物からなる群より選択される化合物である請求項1に記載の製剤。

【請求項3】

水-アルコール性溶液におけるアルコールには、メタノール、エタノール、プロパノール

ル、イソプロパノール、ブタノール、ペンタノールおよびヘキサノールまたはそれらの混合物からなる群より選択されるアルコールが用いられる請求項 1 または 2 記載の製剤。

【請求項 4】

異常なケラチン性物質の除去のための、請求項 1 ～ 3 のいずれかに記載の製剤。

【請求項 5】

異常なケラチン性物質が疣贅、仮骨、硬化した皮膚、または真菌の攻撃もしくは乾癬疾患により変化した足指および手指の爪からなる群より選択される請求項 4 記載の製剤。

【請求項 6】

異常に脆くなった足指または手指爪の加湿のための、請求項 1 ～ 3 のいずれかに記載の製剤。